

## HELMUT DORN und MANFRED SCHÜTT

Potentielle Cytostatica, IV<sup>1)</sup>**Verknüpfung mitosehemmender  
 $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -[4-alkoxy-phenyl]-äthylamine mit D-Glucose**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften,  
Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 19. Mai 1964)

Die bei der Addition antimittotischer  $\beta$ -Phenyl-äthylamin-Derivate an 2.3.4.6-Tetraacetyl- $\beta$ -D-glucosylisothiocyanat entstehenden Diastereomergemische wurden aufgetrennt und die erhaltenen Tetraacetylglucosyl-thioharnstoffe in entsprechende Glucosyl-thioharnstoffe, -harnstoffe und -guanidine übergeführt.

In den letzten 20 Jahren wurden mehrere, in verschiedene Phasen des zellulären Wachstumsmechanismus hemmend eingreifende Verbindungstypen aufgefunden, deren Toxizität jedoch zu hoch und deren Krebspezifität zu gering ist. Dies gilt besonders für die selektiv den Prozeß der Zellteilung störenden Mitosegifte<sup>2)</sup>, zu denen die Kernspindelgifte Colchicin, Colchicamide<sup>2,3)</sup> und Podophyllotoxin-Derivate<sup>4)</sup> sowie Chelidonin<sup>5)</sup> zählen. Wir hofften, durch Verknüpfung von Mitosegiften mit Glucose über Thioharnstoff-, Harnstoff- oder Guanidin-Gruppierungen deren Toxizität erniedrigen und deren Löslichkeit und damit Resorbierbarkeit erhöhen zu können. Darüber hinaus war eine enzymatische Aufspaltung der gewonnenen, als acylierte *N*-Glucoside zu betrachtenden Verbindungen *in vivo* nicht unwahrscheinlich, da es verschiedene Hinweise für die Aktivität von Amidasen *in vivo* gibt<sup>6)</sup>.

Ob die synthetisierten Mitosegift-Derivate spezifisch durch Fermente von Krebszellen bzw. durch Fermente mit einem dem Milieu von Krebszellen entsprechenden pH-Wirkungsoptimum in „Wirkformen“ übergeführt werden, können nur Tierversuche zeigen. Das „Transportform-Wirkform“-Prinzip hat sich bisher beim Di-Na-Salz des  $\alpha$ . $\beta$ -Diäthyl-4.4'-dihydroxy-stilben-diphosphats<sup>7)</sup>, einem Hormonderivat, sowie beim 2-[Bis-( $\beta$ -chlor-äthyl-amido)-1.3.2-oxazaphosphoridin-*P*-oxyd (Cyclophosphamid)<sup>8)</sup>, einem Stickstoff-Lost-Derivat, bewährt. Eine gezielte Synthese von Mitosegift-Transportformen („Promitosegiften“) forderte<sup>9)</sup> und versuchte<sup>10)</sup> erstmalig H. LETTRÉ.

- 1) III. Mitteil.: Chem. Ber. **97**, 3246 [1964], vorstehend.
- 2) H. LETTRÉ, Naturwissenschaften **33**, 75 [1946]; Pharmazie **11**, 1 [1956].
- 3) H. LETTRÉ, Angew. Chem. **55**, 265 [1942].
- 4) H. EMMENEGGER, H. STÄHELIN, J. RUTSCHMANN, J. RENZ und A. v. WARTBURG, Arzneimittel-Forsch. **11**, 327, 459 [1961].
- 5) H. LETTRÉ und M. ALBRECHT, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **281**, 133 [1944].
- 6) A. HÄUSSLER und L. THER, Arzneimittel-Forsch. **3**, 609 [1953]; J. F. DANIELLI, Ciba Foundation Symposium on Leukaemia Research, S. 263, Churchill, London 1954; C.-S. DONGOROZI, J. Pharmac. Belgique **15**, N. S., 362 [1960].
- 7) H. DRUCKREY und S. RAABE, Klin. Wschr. **1952**, 882; Grundlagen und Praxis chemischer Tumorbehandlung, S. 243, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954.
- 8) H. ARNOLD, F. BOURSEAUX und N. BROCK, Arzneimittel-Forsch. **11**, 143 [1961].
- 9) H. LETTRÉ, Ergebn. Enzymforsch. **10**, 294 [1949].
- 10) H. LETTRÉ, W. HAEDE und E. RUHBAUM, Liebigs Ann. Chem. **579**, 123 [1953].

Wegen ihrer relativ leichten Zugänglichkeit wählten wir als Mitosegifte die  $\beta$ -Phenyl-äthylamin-Derivate ( $p$ )RO·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)NH<sub>2</sub> mit R = CH<sub>3</sub> und R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, die nach der inzwischen verbesserten<sup>11)</sup> WINDAUSSchen<sup>12)</sup> Colchicinformel als „Colchicinbruchstücke“ synthetisiert wurden<sup>13)</sup>. Die Wirkung dieser Amine ist stereospezifisch. Für (–)-(p)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)NH<sub>2</sub> liegt die Grenze der antimitotischen Aktivität in der Zellkultur bei 0.3–0.4  $\gamma$ /ccm<sup>13)</sup>, für Colchicin vergleichsweise bei 0.01–0.04  $\gamma$ /ccm<sup>14)</sup>. In Vorversuchen mit  $\beta$ -Phenyl-äthylamin wurden die günstigsten Reaktionsbedingungen für die Überführung der Mitosegifte in die Thioharnstoffe XI, die Harnstoffe XVI und XVII und in das Guanidin IV ermittelt.

Die Addition der racem. Mitosegifte an 2.3.4.6-Tetraacetyl- $\beta$ -D-glucosylisothiocyanat<sup>15)</sup> ergab in quantitativer Ausbeute die Thioharnstoffderivate VIII und IX. Vorausgesetzt, daß dabei am glucosidischen C-Atom des Isothiocyanats keine  $\alpha \rightleftharpoons \beta$ -Isomerisierung erfolgte, müßten VIII und IX als Gemisch zweier Diastereomerer vorliegen, da über die N–C–N-Brücke ein neues Asymmetriezentrum hinzugekommen ist. Durch fraktionierte Kristallisation konnten wir VIII in (–)- und (+)-VIII sowie IX in (–)- und (+)-IX auftrennen. Beide linksdrehenden Diastereomeren sind in Äthanol schwerer löslich als die rechtsdrehenden und haben fast gleiche Schmelzpunkte; beide rechtsdrehenden existieren in zwei Modifikationen, deren Schmelzpunkte ebenfalls untereinander sehr ähnlich sind. Da sich VIII und IX nur durch die vom Asymmetriezentrum weit entfernte Alkoxygruppe unterscheiden, konnte angenommen werden, daß (–)-VIII und (–)-IX Antipoden gleichen Drehungssinnes der entsprechenden Mitosegifte enthalten; analoges gilt für (+)-VIII und (+)-IX.

Welcher Antipode des Mitosegifts in welchem Thioharnstoff gebunden ist, konnten wir dadurch ermitteln, daß wir an Tetraacetylglucosylisothiocyanat je einen optischen Antipoden eines Mitosegifts addierten. Das durch Aufspaltung von  $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -[4-äthoxy-phenyl]-äthylamin mit Cholestenonsulfonsäure<sup>13)</sup> erhaltene, biologisch aktive (–)-Amin ergab (–)-IX, das (+)-Amin dagegen (+)-IX. Da sich reines (–)-VIII und (–)-IX in guter Ausbeute aus den Diastereomerengemischen isolieren lassen, war somit ein einfacher Weg gefunden, aus racem. Mitosegiften die aktiven Komponenten in gebundener Form zu erhalten.

Es ist unzweckmäßig, die Harnstoffe XIII und XIV durch Addition der Mitosegifte an 2.3.4.6-Tetraacetyl- $\beta$ -D-glucosylisocyanat herzustellen, da letzteres viel schlechter zugänglich ist als das entsprechende Isothiocyanat. Deshalb wurden VIII und IX mit Silbernitrat entschwefelt. Da die hierbei entstehende Salpetersäure stört, indem sie XIII und XIV teilweise entacetyliert, wurde sie durch Zusatz des indifferenten Cadmiumcarbonats abgefangen.

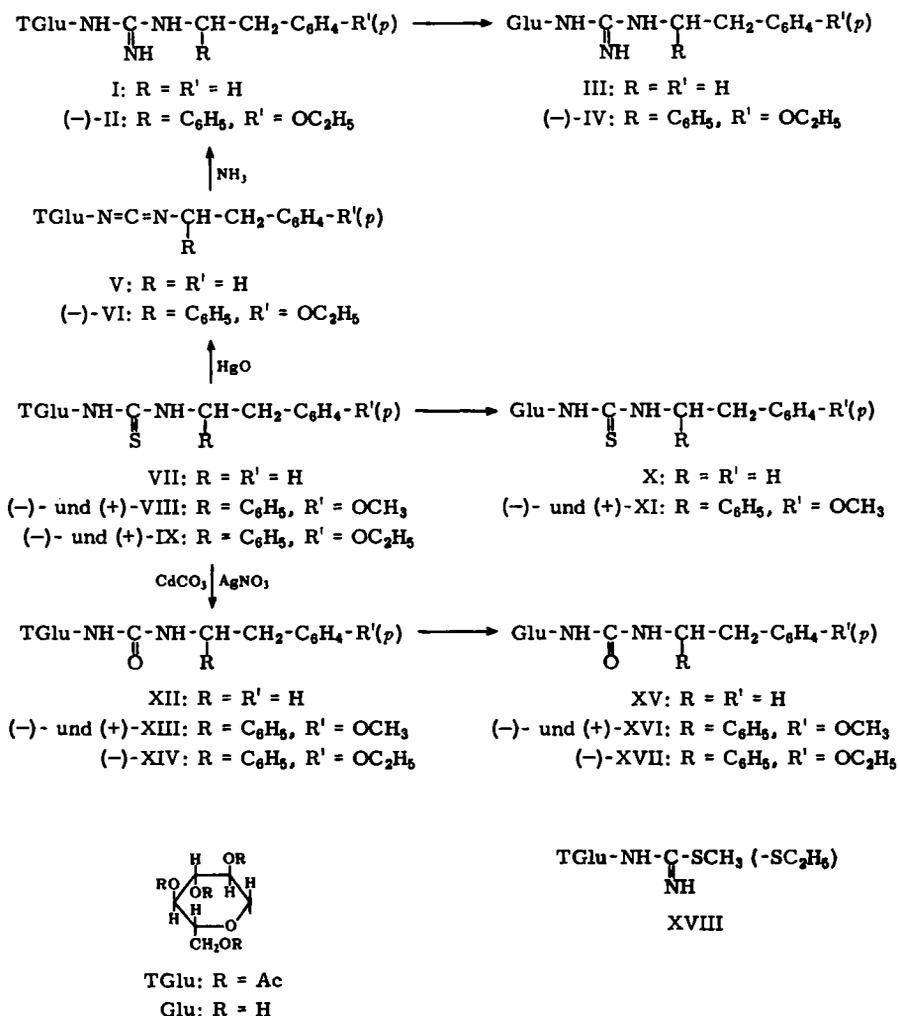
11) Lit. s. J. SCHREIBER, W. LEIMGRUBER, M. PESARO, P. SCHUDEL und A. ESCHENMOSER, *Angew. Chem.* 71, 637 [1959].

12) A. WINDAUS, *Liebigs Ann. Chem.* 439, 59 [1924].

13) H. LETTRÉ, A. MEX und E. RUHBAUM, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 289, 119 [1952].

14) H. LETTRÉ und H. FERNHOLZ, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 289, 123 [1952].

15) E. FISCHER, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 47, 1382 [1914]; F.-P. VAN DE KAMP und F. MICHEEL, *Chem. Ber.* 89, 136 [1956].



Die Thioharnstoffe VIII sowie die Harnstoffe XIII und XIV wurden mit katalytischen Mengen Natriummethylat (0.1–0.5% d. Th.)<sup>16)</sup> zu XI sowie XVI und XVII entacetyliert. Die Glucosylharnstoffe XVI und XVII zeigen im Gegensatz zu den Thioharnstoffen XI ein gutes Kristallisationsvermögen.

Für die Gewinnung der Glucosylguanidine IV und III standen zwei Methoden zur Wahl. Versuche, III aus *S*-Alkyl-*N*-[ $\beta$ -D-glucosyl]-isothioharnstoffen (XVIII)<sup>17)</sup> und  $\beta$ -Phenyl-äthylamin zu gewinnen, ergaben zwar eine nahezu quantitative Entwicklung von Alkylmercaptan, jedoch bereitete die Isolierung eines reinen Glucosylguanidins erhebliche Schwierigkeiten. Wir überführten deshalb die Modellsubstanz VII sowie

<sup>16)</sup> G. ZEMPLÉN und A. KUNZ, Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 1705 [1923].

<sup>17)</sup> F. MICHEEL, W. BERLENBACH und K. WEICHBRODT, Chem. Ber. 85, 189 [1952].

(-)-IX durch Anlagerung von Ammoniak an die entsprechenden Carbodiimide V und (-)-VI in die Tetraacetylglucosyl-guanidine I und (-)-II, die mit katalytischen Mengen von Natriummethylat zu III und (-)-IV entacetyliert wurden.

(-)-XI, (-)-XVI, (-)-XVII (0.5–3 mg/Maus) und (-)-IV·HCl (0.1–1.5 mg/Maus) zeigten am Ehrlich-Ascites-Carcinom keine Wirkung. Die Versuche wurden im Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Jena, durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. A. RIECHE, Direktor des Instituts für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, und Herrn Prof. Dr. G. HILGETAG, Direktor des II. Chemischen Instituts der Humboldt-Universität, Berlin, haben wir für ihr förderndes Interesse an dieser Arbeit zu danken.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(-)-N-[ $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -(4-äthoxy-phenyl)-äthyl]-N'-[2.3.4.6-tetraacetyl- $\beta$ -D-glucosyl]-thioharnstoff ((-)-IX)

a) 65 g (0.27 Mol) *racem.*  $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -[4-äthoxy-phenyl]-äthylamin, 105 g (0.27 Mol) 2.3.4.6-Tetraacetyl- $\beta$ -D-glucosylisothiocyant und 200 ccm wasserfreies Methylenchlorid oder Chloroform werden 2 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels, zuletzt i. Vak., kristallisiert allmählich quantit. das ölige Diastereomeregemisch. Es wird mit 400 ccm, dann nochmals mit 300 ccm siedendem Äthanol ausgezogen, das ungelöste rohe (-)-IX (Schmp. 185–190°) in 150 ccm Methylenchlorid gelöst, mit Aktivkohle entfärbt, das gleiche Vol. Äthanol zugesetzt und das Methylenchlorid i. Vak. abgezogen. (-)-IX kristallisiert in Nadeln oder sechseckigen Prismen vom Schmp. 188–189°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-0.62 \pm 0.05$  (0.71 g in 23.38 g Chlf.), Ausb. 55 g (65% d. Th.).

b) 0.70 g (-)- $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -[4-äthoxy-phenyl]-äthylamin, 1.13 g Tetraacetyl- $\beta$ -D-glucosylisothiocyant und 25 ccm wasserfreies Methylenchlorid werden 2 Std. zum Sieden erhitzt. Aus der mit Aktivkohle entfärbten Lösung wird mit Pentan quantit. rohes (-)-IX ausgefällt und aus Äthanol oder Äthanol/Methylenchlorid umkristallisiert, Schmp. 188–188.5°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-0.57$  (0.64 g in 21.07 g Chlf.).

C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S (630.7) Ber. C 59.03 H 6.07 N 4.44 Gef. C 58.91 H 5.75 N 4.30

(+)-N-[ $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -(4-äthoxy-phenyl)-äthyl]-N'-[2.3.4.6-tetraacetyl- $\beta$ -D-glucosyl]-thioharnstoff ((+)-IX): Analog(-)-IX nach b) aus (+)- $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -[4-äthoxy-phenyl]-äthylamin. Aus Äthanol Nadeln, Schmp. 140–142°. Aus der Schmelze kristallisieren feine Nadeln, die bei 168–170° schmelzen,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+0.71$  (0.29 g in 14.61 g Chlf.).

C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S (630.7) Ber. C 59.03 H 6.07 N 4.44 Gef. C 59.34 H 6.02 N 4.47

(+)-IX kann auch aus dem Diastereomeregemisch durch Anreicherung in den äthanol. Extrakt isoliert werden.

(-)- und (+)-N-[ $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-N'-[2.3.4.6-tetraacetyl- $\beta$ -D-glucosyl]-thioharnstoff ((-)-VIII und (+)-VIII): Das Diastereomeregemisch wird, wie bei der Darstellung von (-)-IX unter a) beschrieben, aus *racem.*  $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -[4-methoxy-phenyl]-äthylamin gewonnen. (+)-VIII ist in Methanol und Äthanol von 20–30° wesentlich leichter löslich als (-)-VIII.

(-)-VIII kristallisiert aus Äthanol in sechseckigen Prismen vom Schmp. 190–191°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-0.36$  (0.92 g in 28.78 g Chlf.).

C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S (616.7) Ber. C 58.43 H 5.88 N 4.54 Gef. C 58.38 H 5.98 N 4.53

(+)-VIII gibt aus Äthanol lange, fächerförmig angeordnete Nadeln vom Schmp. 149–151°. Aus der Schmelze kristallisieren feine Nadeln, die bei 162–164° erneut schmelzen; zweimaliges

Umkristallisieren aus Äthanol ergibt wieder die Modifikation vom Schmp. 149–151°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +1.16° (0.32 g in 3.07 g Chlf.).

$C_{30}H_{36}N_2O_{10}S$  (616.7) Ber. C 58.43 H 5.88 N 4.54 Gef. C 58.27 H 5.99 N 4.35

*N*-[ $\beta$ -Phenyl-äthyl]-*N'*-[2.3.4.6-tetraacetyl- $\beta$ -*D*-glucosyl]-thioharnstoff (VII) wird analog (–)-IX erhalten; lange Nadeln aus wäbr. Äthanol, Schmp. 108–109°. Die spezif. Drehung liegt innerhalb der Fehlergrenze (+ 0.05°).

$C_{23}H_{30}N_2O_9S$  (510.5) Ber. C 54.15 H 5.92 N 5.42 Gef. C 54.33 H 6.46 N 5.44

#### Eigenschaften und Analysen der Verbindungen X–XVI

	Schmp.	$[\alpha]_D^{25}$	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
(–)-XIII	175–176.5° (Nadeln, Äthanol)	–0.34° (CHCl <sub>3</sub> )	$C_{30}H_{36}N_2O_{11}$ (600.6)	Ber. 59.99 Gef. 59.71	6.04 6.25	4.66 4.51
(+)-XIII	100–106° (Äthanol)	+0.10° (CHCl <sub>3</sub> )	$C_{30}H_{36}N_2O_{11}$ (600.6)	Ber. 59.99 Gef. 59.76	6.04 6.33	4.66 4.43
(–)-XIV	177–178° (Nadeln, Äthanol)		$C_{31}H_{38}N_2O_{11}$ (614.7)	Ber. 60.57 Gef. 60.60	6.33 6.57	4.55 4.57
XII	103–104° (Nadeln, Äthanol)	–0.59° (Äthanol)	$C_{23}H_{30}N_2O_{10}$ (494.5)	Ber. 55.86 Gef. 55.63	6.11 6.65	5.67 5.62
(–)-XI	128–129° (Wasser)	–1.88° (Äthanol)	$C_{22}H_{28}N_2O_6S \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (457.6)	Ber. 57.75 Gef. 57.77	6.37 6.60	6.12 6.22
(+)-XI	amorph	+1.17° (Äthanol)	$C_{22}H_{28}N_2O_6S \cdot H_2O$ (466.6)	Ber. 56.63 Gef. 56.88	6.48 6.53	6.00 6.05
X	108–118°	–1.23° (Äthanol)	$C_{15}H_{22}N_2O_5S \cdot CH_3OH$ (374.5)	Ber. 51.32 Gef. 51.42	7.00 7.14	7.48 7.51
(–)-XVI	187–189°*) (Nadeln, Wasser)	–1.26° (THF)	$C_{22}H_{28}N_2O_7 \cdot H_2O$ (450.5)	Ber. 58.55 Gef. 58.69	6.71 6.82	6.18 6.38
(+)-XVI	123–127° (Nadeln, Wasser)	+0.60° (THF)	$C_{22}H_{28}N_2O_7 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (441.5)	Ber. 59.85 Gef. 60.00	6.62 7.08	6.34 6.09
XV	204–206° (Äthanol)	–1.59° (Wasser)	$C_{15}H_{22}N_2O_6$ (326.4)	Ber. 55.21 Gef. 55.41	6.79 7.08	8.58 8.60

\*) kristallisiert aus Äthanol mit 1  $C_2H_5OH$ , Schmp. 110–120° und 187–189°.

*N*-[2.3.4.6-Tetraacetyl- $\beta$ -*D*-glucosyl]-harnstoffe (–)-XIII, (+)-XIII, (–)-XIV und XII: In der Lösung von 0.03 Mol (–)-VIII, (+)-VIII, (–)-IX bzw. VII in 180 ccm Aceton werden 0.1 Mol Cadmiumcarbonat suspendiert, unter Rühren wird die Lösung von 0.18 Mol Silbernitrat in 30 ccm Wasser zugegeben (Erwärmung, Abscheidung von Silbersulfid) und 3 Stdn. bei 50° nachgerührt. Das warm abgenutzte Produkt wird mit 50 ccm siedendem Aceton gewaschen. Die vereinigten Lösungen werden mit Aktivkohle entfärbt, i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt und mit Wasser verdünnt, Ausb. 65–85% d. Th.

(–)-*N*-[ $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -(4-äthoxy-phenyl)-äthyl]-*N'*-[ $\beta$ -*D*-glucosyl]-harnstoff ((–)-XVII): Zu 18 mMol (–)-XIV und 50 ccm wasserfreiem Methanol werden 2.0 ccm 1-proz. methanol. Natriummethylat (ca. 0.5% d. Th.) gegeben. Aus der entstandenen Lösung beginnt nach einiger Zeit (–)-XVII auszukristallisieren, das nach 24 Stdn. bei 20° durch langsame Zugabe von Äther nahezu quantitativ ausgefällt wird. Aus Wasser rechteckige Blättchen mit 1  $H_2O$ , Schmp. 131–133°, bei Zugabe von Wasser zur methanol. Lösung rechteckige Blättchen mit 1  $CH_3OH$ , Schmp. 115–117°.

$C_{23}H_{30}N_2O_7 \cdot H_2O$  (464.5) Ber. C 59.47 H 6.94 N 6.03 Gef. C 59.90 H 6.53 N 6.38

$C_{23}H_{30}N_2O_7 \cdot CH_3OH$  (478.5) Ber. C 60.26 H 7.17 N 5.85 Gef. C 60.49 H 7.51 N 5.69

Die *N*-[ $\beta$ -*D*-Glucosyl]-thioharnstoffe (-)-*XI*, (+)-*XI* und *X* sowie die *N*-[ $\beta$ -*D*-Glucosyl]-harnstoffe (-)-*XVI*, (+)-*XVI* und *XV* wurden aus den entspr. Tetraacetylverbindungen unter Verwendung von 2.3–4.6 ccm 0.01-proz. methanol. Natriummethylatlösung/g Tetraacetylverbindung durch 2–3 tages Stehenlassen bei 20° gewonnen, mit Äther ausgefällt und durch Zugabe von Wasser zu ihren äthanol. Lösungen oder durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt.

*N*-[ $\beta$ -Phenyl-äthyl]-*N'*-[2.3.4.6-tetraacetyl- $\beta$ -*D*-glucosyl]- (I) und (-)-*N*-[ $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -(4-äthoxy-phenyl)-äthyl]-*N'*-[2.3.4.6-tetraacetyl- $\beta$ -*D*-glucosyl]-guanidin ((-)-II): Die Lösung von 16 mMol VII bzw. (-)-IX in 200 ccm Chloroform wird 8 Min. mit einer aus 0.04 Mol HgCl<sub>2</sub> bereiteten HgO-Suspension<sup>18)</sup> geschüttelt und dann schnell durch ein Faltenfilter oder eine mit Kieselgur beschichtete Fritte vom gebildeten Quecksilbersulfid abgetrennt, das mit 50 ccm Chloroform gewaschen wird. Nach zweimaligem kurzem Trocknen mit gepulvertem Calciumchlorid wird in die erhaltene Lösung des Carbodiimids V bzw. (-)-VI ca. 30 Min. trockenes Ammoniak eingeleitet. Nach 1stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur und Einengen i. Vak. erhält man ein farbloses Glas, das durch Zugabe von Petroläther zu dessen Lösung in Chloroform gereinigt wird, Ausb. 73% d. Th.; I bzw. (-)-II werden als farbloses, amorphes, in Methanol, Äthanol, Methylchlorid, Aceton und Benzol leicht, in Wasser schwer lösliches Pulver erhalten. In äthanol. Lösung sowie durch Luftfeuchtigkeit erfolgt spontane Entacetylierung. Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die gesätt. Lösung von I bzw. (-)-II in trockenem Methylchlorid/Äther erhält man das entsprechende Hydrochlorid als amorphes, farbloses Pulver.

C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (493.5) Ber. C 55.97 H 6.33 N 8.52 Gef. C 55.88 H 6.79 N 8.43

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>Cl (530.0) Ber. Cl 6.69 N 7.93 Gef. Cl 6.99 N 8.18

C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> (613.7) Ber. C 60.67 H 6.41 N 6.85 Gef. C 60.50 H 7.19 N 6.97

(-)-*N*-[ $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -(4-äthoxy-phenyl)-äthyl]-*N'*-[ $\beta$ -*D*-glucosyl]-guanidin ((-)-IV): Zur Lösung von 0.02 Mol (-)-II in 25 ccm absol. Methanol gibt man 0.7 ccm 1-proz. methanol. Natriummethylat-Lösung. Nach 24 Stdn. bei Raumtemperatur wird bis zur bleibenden Trübung absol. Äther zugesetzt, mit Aktivkohle geschüttelt und die durch Kieselgur gefrittete Lösung i. Vak. eingengt. Das aus der Lösung des verbleibenden Öls in Methylchlorid mit absol. Äther ausgefällte rohe (-)-IV wird mit absol. Äther zu einem farblosen, amorphem, in Äthanol und Säuren leicht, in Wasser von 20° sowie in Aceton mäßig, in Petroläther und Benzol schwer löslichen Pulver angerieben, Ausb. 94% d. Th.; (-)-IV bindet CO<sub>2</sub> und wird daher teilweise als Carbonat isoliert.

Durch Zugabe von methanol. HCl zur absol. methanol. Lösung von (-)-IV bis zur schwach sauren Reaktion und Ausfällen mit absol. Äther oder durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in eine Lösung von (-)-IV in Methylchlorid, die mit absol. Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt wurde, erhält man (-)-IV·HCl, das durch Umfällen aus absol. methanol. Lösung mit absol. Äther gereinigt wird, Ausb. 82% d. Th.; (-)-IV·HCl ist ein farbloses, amorphes, in Wasser, Aceton und Äthanol leicht, in Petroläther, Benzol, Methylchlorid und Chloroform schwer lösliches Pulver. Die wäbr. Lösung reagiert neutral.

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Cl (482.0) Ber. C 57.32 H 6.69 Cl 7.36 Gef. C 57.20 H 6.92 Cl 7.62

*N*-[ $\beta$ -Phenyl-äthyl]-*N'*-[ $\beta$ -*D*-glucosyl]-guanidin (III): Aus I analog (-)-IV. III fällt bei Zugabe von absol. Äther zur methanol. Entacetylierungslösung als farbloses, in Wasser und Äthanol leicht, in Petroläther, Aceton und Chloroform schwer lösliches, amorphes Pulver aus. Es bindet ebenfalls CO<sub>2</sub> und wird mit methanol. HCl in ein amorphes Hydrochlorid übergeführt.

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl (361.8) Ber. C 49.79 H 6.69 Gef. C 49.63 H 7.13

<sup>18)</sup> E. SCHMIDT und W. STRIEWSKY, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1288 [1941]; E. SCHMIDT, W. STRIEWSKY und F. HITZLER, Liebigs Ann. Chem. 560, 225 [1948].